

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

RACA ~~LEVI~~-WOHLMUTH - LEWI

Née le 4 Juillet 1909 à Zdunska-Wola (Pologne)

Les Hépatites Réactionnelles

Président : M. L. TANON, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939.

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

RACA ~~LEWI~~ WOHLMUTH - LEWI

Née le 4 Juillet 1909 à Zdunska-Wola (Pologne)

Les Hépatites Réactionnelles

Président : M. L. TANON, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, Rue Cujas, PARIS (V°)

1939

Le Doyen : TIFFENEAU

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hvgiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	LAIGNEL-LAVASTINE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- cephale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
Clinique chirurgicale	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
	TERRIEN
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU
Clinique urologique	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL
	MCCOOUT
Clinique gynécologique	OMBREDANNE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	RATHERY
Clinique thérapeutique médicale	LEMATRE
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre DUVAL
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET
Clinique propédeutique	TROISIER
Clinique de la tuberculose	MATHIEU
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	LAUBRY
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance médico-sociale	HAZARD
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	SANNIE
	VERNE



II. Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUEJOUL.....	Obstétrique.
BARIETY	Pathologie médicale	LAROCHE Guy.....	Pathologie médicale
BERNARD Etienne..	Pathologie médicale	LAVIER.....	Parasitologie.
BENARD Henri.....	Pathologie médicale	LELONG.....	Pathologie médicale
BESANÇON Justin..	Hydrologie.	LEMAIRE.....	Pathologie expérimentale.
BOULIN.....	Pathologie médicale	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD.....	Histologie.	Mlle J. LEVY.....	Pharmacologie.
CATHALA.....	Pathologie médicale	LEVY-VALENSI....	Neurologie et psychiatrie.
CHEVALLIER.....	Pathologie médicale	MENEGAUX.....	Pathologie chirurgicale.
COSTE.....	Pathologie médicale	MOLLARET.....	Pathologie médicale
DOGNON.....	Physique.	MOREAU.....	Pathologie médicale
FEY.....	Urologie.	MOULONGUET.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK.....	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN.....	Pathologie médicale
GALLIARD.....	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.....	Bactériologie.	PIEDELIEVRE.....	Médecine légale.
DE GAUDARD.....	Pathologie chirurgicale.	PORTES.....	Obstétrique.
D'ALLAINES.....	Physiologie.	RENARD.....	Ophthalmologie.
GAYET.....	Pathologie médicale	RICHET.....	Physiologie.
DE GENNES.....	Histologie.	RICHET.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Pathologie médicale	SENEQUE.....	Pathologie médicale
HAGNENEAU.....	Oto-rhino-laryngologie.	TURPIN.....	Obstétrique.
HALPHEN.....	Anatomie pathologique.	VIGNES.....	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN.....	Hygiène.	WILMOTH.....	
JOANNON.....	Obstétrique.		
LACOMME.....			

III. Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGRAVE.....	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS.....	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.	LELORIER.....	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT...	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE...	Parasitologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.	SCHWARTZ.....	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER.....	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.
ALAJOUANINE.....	Clinique médicale.	BASSET.....
AUBERTIN.....		BROCQ.....
BRULE.....		CADENAT.....
CHABROL.....		GATELIER.....
DONZELOT.....		MOURE.....
DUVOIR.....		QUENU.....
LIAN.....		VELTER.....
PASTEUR- VALLERY- RADOT.....		
SEZARY.....		

Clinique chirurgicale

MM.

ECALLE.....	Clinique obstétricale.
METZGER.....	

V. Agrégés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD.....	Radiologie clinique.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLE.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

La meilleure des Mères.

A MON MARI

A MES SŒURS

A MA BELLE-FAMILLE

A MON FRERE, SAMUEL LEWI

Interne des Hôpitaux de Paris

*Je suis heureuse de consacrer ma
thèse inaugurale aux idées qui lui
sont chères. Qu'il soit assuré de mon
admiration pour sa vie de labeur et
son caractère droit et noble.*

A MES AMIS.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de La Légion d'Honneur.

*Pour le grand honneur qu'il m'a fait
en acceptant de présider cette thèse.*

A MON MAITRE,

Monsieur le Docteur RICHARD

Stomatologiste de l'Hôpital Lariboisière,

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a accueillie avec la plus grande
bienveillance dans son service où j'ai pu
me familiariser avec la clinique stoma-
tologique. En témoignage de ma grande
reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur A. TZANCK

Médecin de l'Hôpital St.-Louis

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Je regrette de n'être qu'indirectement
son élève. Je me réjouis de pouvoir
apporter une modeste contribution à la
pathologie réactionnelle, faite entière-
ment par lui, et montrer combien ses
idées sont justes, fertiles et générales.
Qu'il soit remercié de sa grande bonté.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES MAITRES DE L'ECOLE FRANÇAISE
DE STOMATOLOGIE.

A Monsieur le Docteur HENAULT

Stomatologiste des Hôpitaux

I. — INTRODUCTION

La question des hépatites réactionnelles est encore à l'étude. Bien peu de publications lui ont été consacrées jusqu'à présent et aucun travail d'ensemble n'est encore venu fixer les limites du problème. Les auteurs qui se sont occupés des hépatites réactionnelles n'ont étudié, pour la plupart, que les hépatites ictérigènes évoluant cliniquement sous l'aspect du banal ictère catarrhal. Les autres manifestations de l'intolérance hépatique ont été laissées de côté.

Bien que fragmentaires et incomplètes, les notions actuellement acquises concernant les hépatites réactionnelles nous semblent, cependant, suffisamment importantes pour mériter une revue d'ensemble qui sera avant tout une mise au point de la question. Mais sa définition précise nous amènera à discuter les notions qui en découlent et à soulever un certain nombre d'hypothèses qui demanderont à être vérifiées ultérieurement.

L'importance de la notion d'hépatite réactionnelle est avant tout d'ordre doctrinal. Certaines affections hépatiques peuvent avoir pour origine une réaction d'intolérance du foie — voilà une notion importante qui, du point de vue biologique, démontre que la glande hépatique ne fait pas exception à la grande loi géné-

rale selon laquelle tous les organes et tissus peuvent être le siège de ce processus réactionnel. Mais il n'est pas défendu de penser que même dans le domaine pratique ces notions pourront apporter quelques progrès, notamment quant à la prophylaxie et au traitement de certains troubles hépatiques.

Pour étudier le domaine des hépatites réactionnelles nous partirons des données actuellement solidement établies sur les ictères réactionnels, puis, en essayant d'étendre ce domaine sur la foi de certaines explorations fonctionnelles, nous aboutirons à quelques données intéressantes quoiqu'encore hypothétiques.

Les documents inédits et les idées originales qui font l'objet de ce travail sont dus à S. LEWI. Les circonstances actuelles nous obligent à publier cette thèse un peu prématurément, avant que des recherches complémentaires n'aient pu confirmer ou infirmer les hypothèses qui y sont émises.

II. — DEFINITION

« Hépatite réactionnelle » est un terme très général qui englobe des altérations hépatiques très variées.

L'exemple le plus frappant, le plus net, d'hépatite de ce genre est fourni par l'ictère survenant dans des circonstances où la nature anaphylactique ou « allergique » des troubles observés est évidente: ainsi un ictère succédant à une réinjection de sérum, accompagné d'urticaire, d'arthralgies... peut être considéré comme la manifestation hépatique des mêmes phénomènes fluxionnaires qui ont lieu dans la peau, les jointures...

Mais, si tel est le cas schématique, idéal, en quelque sorte, il en est d'autres, où les circonstances cliniques, les notions étiologiques sont beaucoup moins explicites. La notion d'absorption de réactogène peut être ignorée. Ou encore, ce réactogène peut être banal, un aliment habituel ordinairement inoffensif, par exemple, contre lequel l'organisme s'est sensibilisé sans raison connue.

Cependant, la notion d'hépatite réactionnelle correspondant au terme d'« intolérance hépatique » employé par M. A. TZANCK est encore bien plus vaste. Elle englobe, en effet, tous les états inflammatoires du tissu hépatique où aucune sommation extérieure n'intervient et où l'organisme trouve en lui-même tous les éléments nécessaires pour faire cette véritable « réac-

tion sans réactogène ». Dans un certain nombre de ces cas il s'agit encore probablement du cas, plus banal, où le réactogène est simplement inaccessible à l'investigation clinique. Mais il en est d'autres, en particulier les hépatites réactionnelles sur foie lésé, qui semblent correspondre à cet ordre de faits.

Ainsi comprise dans son sens le plus vaste, l'hépatite réactionnelle devra être étudiée à différents points de vue. Nous insisterons ici sur les problèmes cliniques, étiologiques et physio-pathologiques.

Cliniquement, il s'agira de reconnaître sous quel aspect évolue la réaction d'intolérance hépatique. Il s'agira, certes, toujours d'hépatite, l'inflammation étant la traduction de tout processus d'intolérance. Parmi ces hépatites les plus faciles à étudier sont les hépatites ictérigènes. Mais elles ne sont, sans doute, ni les plus fréquentes, ni les plus intéressantes au point de vue pratique et cette étude nous conduira à aborder le problème des petits troubles hépato-vésiculaires chroniques.

Étiologiquement, il s'agira d'étudier les réactogènes qui peuvent le plus fréquemment déterminer une réaction hépatique. Certains d'entre eux sont déjà bien connus, tel l'atophan, d'autres demandent à être minutieusement recherchés dans les antécédents de chaque malade.

Le mécanisme physio-pathologique, enfin, de ces différentes hépatites devra être discuté. On sait, en effet, que les processus d'intolérance viscérale peut correspondre à des mécanismes très variés,

III. — JUSTIFICATION DE LA NOTION D'HEPATITE REACTIONNELLE.

Différents arguments plaident en faveur de la conception de l'hépatite réactionnelle. Nous commencerons par étudier les circonstances cliniques où la pathogénie des troubles hépatiques ne peut faire aucun doute.

A. — Données étiologiques.

Nous avons déjà signalé l'exemple d'hépatite survenant au cours d'une réaction anaphylactique due à une réinjection de sérum. Mais bien d'autres syndromes cliniques reconnaissent pour cause un état d'intolérance. Dans le chapitre suivant nous décrirons avec un peu plus de détails les conditions étiologiques des hépatites réactionnelles. Signalons dès maintenant la fréquence de ces hépatites survenant au cours ou à la suite de la chimiothérapie à doses non toxiques (arsenicale, bismuthique et, surtout, après absorption d'atophan), à la suite d'intolérance alimentaire. Dans tous ces cas le syndrome morbide est à n'en pas douter, non point une intoxication, mais bien une réaction individuelle, et la participation hépatique ne peut avoir d'autre signification,

B. — Signes associés.

Dans d'autres cas, la notion étiologique nette d'un réactogène ayant provoqué une réaction de l'organisme ne peut être retrouvée. L'affection hépatique semble être primitive. Mais cette hépatite peut s'accompagner de toute une série de troubles qui ne peuvent être que la manifestation d'un état réactionnel. On sait que l'urticaire, des arthralgies, la migraine, l'érythrodermie font partie de ces troubles et précisément, il est possible de les observer comme signes d'accompagnement au cours de certaines hépatites, évoluant concomitamment ou alternant avec celles-ci. Il est alors légitime de considérer les troubles hépatiques comme étant de même nature.

C. — Extension de ces notions.

Les éventualités que nous avons envisagées jusqu'à présent peuvent être considérées comme des hépatites à coup sûr réactionnelles. Mais les faits plus haut cités montrent qu'il peut y avoir des réactions hépatiques « primitives ». Sans les troubles réactionnels concomitants ces affections hépatiques pourraient être prises pour des hépatites banales car leur symptomatologie proprement hépatique ne se différencie en rien de celle des autres hépatites, comme nous le verrons plus loin. Il est alors légitime de se demander si, même sous l'aspect clinique d'une hépatite « primitive » et « isolée », un trouble hépatique ne peut ressortir à la pathogénie réactionnelle. En d'autres termes, un ictere catarrhal primitif et isolé ne peut-il être de même

nature qu'un ictère catarrhal consécutif à la sérothérapie ou accompagné d'urticaire ? C'est là, devant notre ignorance de la nature de l'ictère catarrhal, un problème a priori insoluble qu'un simple raisonnement par analogie ne peut éclaircir. Des hépatites à coup sûr toxiques ou infectieuses peuvent, en effet, évoluer également sous l'aspect de l'ictère catarrhal et c'est, précisément en raisonnant par analogie qu'on considère habituellement *tous* les ictères catarrhaux comme des hépatites toxi-infectieuses. Il est bien plus conforme aux données actuelles du problème de considérer l'ictère catarrhal comme un cadre purement clinique pouvant ressortir à des facteurs pathogéniques divers et seules certaines explorations fonctionnelles pourraient dissocier dans ce cadre clinique des faits de signification différente.

D. — Les explorations fonctionnelles.

Il semble que l'épreuve de la galactosurie provoquée après injection d'histamine puisse constituer un mode d'exploration fonctionnelle capable d'apporter quelque clarté au problème de l'ictère catarrhal et des hépatites en général. Nous insisterons plus loin longuement sur cette épreuve et sur ses enseignements. Disons d'emblée que dans des cas d'ictère catarrhal en apparence identiques, cette épreuve donne des résultats différents selon les circonstances et l'interprétation de ces résultats dans le sens d'une analyse pathogénique concorde parfaitement avec les particularités cliniques.

IV. — ETIOLOGIE

Nous ne pouvons énumérer ici que les réactogènes qui se rencontrent le plus fréquemment dans l'étiologie des hépatites réactionnelles. Il est évident qu'il est impossible d'en donner une liste complète, puisque la définition même du terme « intolérance » suppose que cette réaction individuelle, imprévisible et capricieuse, est due moins à la nature de l'agent extérieur qu'à la capacité morbide du malade lui-même.

La sérothérapie mérite d'être citée en premier lieu en tant que facteur déclanchant des hépatites réactionnelles. On en a cité autrefois des exemples typiques, évoluant sous la forme d'ictère ou sous celle d'une hypertrophie douloureuse passagère du foie, évoquant l'idée d'une congestion aiguë de cet organe (Ch. FLANDIN et P. VALLERY-RADOT). L'observation la plus caractéristique dans cet ordre de faits est fournie par J. CAROLI. Chez le malade étudié par cet auteur il s'agissait d'un véritable ictère grave sérique dû à une injection de sérum antitétanique. Nous reviendrons plus loin sur les détails de cette observation très instructive.

La transfusion sanguine peut également être cause d'hépatite réactionnelle. La réaction hépatique est, il est vrai, plus rare dans ces circonstances que la réaction rénale. En fait, il s'agit probablement très souvent d'une atteinte concomitante du rein et du foie, la lésion de celui-ci restant discrète et la néphrite étant au premier plan de la symptomatologie. L'hépatoné-

phrite s'observe avec une fréquence remarquable dans les observations de transfusion sanguine faite avec du sang incompatible, comme, par exemple dans le cas étudié par A. CAIN et Mlle BARNAUD. Mais, même avec du sang parfaitement compatible, surtout lorsque la transfusion est suivie d'un gros « choc », il n'est pas exceptionnel d'observer une petite réaction hépato-rénale, de bon pronostic, d'ailleurs. Nous en citerons plus loin un exemple inédit.

Parmi d'autres agents médicamenteux, il faut citer encore certains vaccins qui peuvent, exceptionnellement, donner lieu à une réaction hépatique.

Mais c'est surtout à la suite de la chimiothérapie que s'observent avec une grande fréquence les hépatites réactionnelles. Tout produit médicamenteux, fût-il des plus anodins, peut donner lieu à cette complication: l'aspirine, le gardénal, le bismuth et d'autres encore. Nous insisterons ici surtout sur deux produits qui avec une particulière fréquence se compliquent d'hépatite.

En premier lieu il faut citer l'atophan et ses dérivés. Parmi tous les moyens chimiothérapeutiques, c'est lui qui est le plus souvent cause d'ictère médicamenteux. On sait que cette drogue peut être absorbée pendant longtemps et à doses relativement élevées sans danger aucun. On sait aussi qu'elle est largement employée, précisément à cause de sa faible toxicité. Or, un petit nombre d'individus offrent à la suite d'absorption de ce médicament, des phénomènes hépatiques plus ou moins intenses pouvant aller jusqu'à l'ic-

tère grave mortel. Il ne s'agit pourtant pas d'une intoxication véritable. Plusieurs auteurs ont, en effet, remarqué que les troubles hépatiques n'étaient nullement proportionnels à la dose de médicament absorbée (BECKERMANN, HABS), qu'au contraire, les accidents s'observaient au début des cures et, qui plus est, que souvent évoluaient chez ces mêmes malades, en même temps que l'affection hépatique, des phénomènes nettement réactionnels, comme l'urticaire, le prurit, des œdèmes... (A. J. QUICK, F. J. SCULLY, M. BARRON, SHORT et BAUER).

La nature réactionnelle des hépatites de l'atophan étant ainsi prouvée dans la plupart des cas, on peut soulever l'hypothèse d'une affinité toute spéciale pour le foie du cincophène, réactogène qui a comme formule chimique le noyau de l'acide quinoléine-carbonique, qui est celui de l'atophan.

Une autre médication qui se complique souvent d'une réaction hépatique est à chercher dans l'arsenal de la chimiothérapie antisypilitique. Les composés arsenicaux trivalents, le novarsenobenzol, notamment, donne lieu quelquefois à cette complication. On connaît les interminables discussions qui ont eu pour objet la nature des ictères parathérapeutiques. On incriminait une hépato-rechute ou une hépato-récidive, une intoxication du foie, une réaction d'HERXHEIMER intra-hépatique, ou encore un ictère infectieux biotrope. M. A. TZANCK et ses collaborateurs ont repris récemment cette étude en dépouillant de très nombreux dossiers des malades du dispensaire Fracastor qui ont

présenté la complication hépatique au cours du traitement antisyphilitique. Cet auteur constate d'abord que l'ictère grave de la syphilis ne se voit jamais au cours de la syphilis non traitée et il en arrive à contester jusqu'à l'existence même du classique ictère grave syphilitique qui ne serait qu'un ictère grave thérapeutique. M. TZANCK montre ensuite la rareté des hépatites ictérigènes chez les syphilitiques non traités en comparaison avec celles qui s'observent chez les syphilitiques en traitement. Il ne nie pas la possibilité de véritables ictères toxiques ou biotropiques, d'une hépato-rechute, mais exige pour chacune de ces conceptions un faisceau d'arguments solides en faveur de la nature pathogénique ainsi évoquée. En analysant les ictères parathérapeutiques observés, cet auteur s'aperçoit que bien peu de cas peuvent être interprétés dans le sens de l'une des hypothèses plus haut énumérées et que dans la grande majorité des cas rien ne permet de les faire entrer dans les cadres cités. Au contraire, on note que ces ictères apparaissent dans des circonstances étiologiques propres à tous les accidents réactionnels de la chimiothérapie: accidents non proportionnels aux doses, survenant chez des sujets prédisposés, accompagnés de manifestations diverses d'intolérance: crise nitritoïde, érythèmes, urticaire, érythrodermie, arthralgies... La plupart des hépatites de l'arsenothérapie seraient donc des hépatites d'intolérance.

Signalons que des auteurs lyonnais, MM. GATE, THIERS et CULLERET ont également étudié, sous le nom d'allergie hépatique les réactions au cours de l'arse-

nothérapie et qu'ils ont même pu démontrer dans ces cas une transmission passive de la sensibilité.

Les mêmes problèmes se posent d'ailleurs pour les accidents hépatiques de la sulfamidothérapie, plus récemment introduite en clinique. Les ictères n'y sont pas exceptionnels (PALAZZOLI et BOVET; MICHEL, PELLERAT et LUGAUD) et doivent être interprétés de la même façon que les ictères de l'arsenothérapie.

Il est même probable que certains ictères survenant à la suite d'un contact de l'organisme avec un toxique véritable, tel le tétrachloréthane, employé dans l'industrie, sont aussi des ictères par hépatite réactionnelle et non toxiques. La substance nocive agit comme réactogène et non comme poison. Cette notion peut avoir son importance dans l'hygiène et la législation des maladies professionnelles.

Tel est le problème des intolérances hépatiques consécutives à l'absorption de réactogènes connus. Il est, on le voit, d'une réelle difficulté. La question est encore beaucoup plus délicate à résoudre lorsqu'une hépatite réactionnelle apparaît sans qu'aucun réactogène nettement anormal, comme un sérum, un vaccin, puisse être invoqué. Tel est le cas d'une hépatite due à une cause alimentaire. Il est quelquefois possible d'incriminer une substance précise. A la suite d'absorption de moules un sujet sensible présente de l'urticaire, puis un ictère — le doute n'est pas alors possible. Mais dans d'autres cas il peut s'agir d'un aliment beaucoup plus banal et le problème s'en trouve d'autant plus compliqué. Si l'on considère que les tests

d'intolérance cutanée sont infidèles dans l'exploration de la sensibilité viscérale, que la réaction hépatique guérie ne présente aucune tendance à la récurrence, comme nous le verrons, que par conséquent, l'établissement des régimes d'exclusion et la reprise de l'aliment suspect ne peuvent être d'aucune utilité, on comprendra que le problème restera souvent insoluble.

Il en est de même des hépatites qui évoluent au cours de certaines maladies infectieuses. Dans ces cas où une hépatite complique d'une manière sporadique une maladie infectieuse, on peut envisager l'hypothèse d'une sensibilisation de l'organisme aux protéines microbiennes ou à leurs toxines. Mais nous verrons plus loin comment on peut concevoir de telles hépatites survenant au cours des maladies infectieuses. Signalons seulement ici que VAGUE et BOSCH n'hésitent pas à ranger dans le cadre des hépato-néphrites « anaphylactiques » les troubles hépato-rénaux survenant dans de telles circonstances, que, plus récemment, WISCH considère également comme « ictère allergique » deux complications hépatiques de la scarlatine. Nous donnerons plus loin le résumé d'une observation d'hépato-néphrite survenue au début de la rougeole.

Enfin, pour terminer ce chapitre, volontairement incomplet, rappelons que nous n'avons envisagé ici que les cas où les réactogènes sont connus ou peuvent être soupçonnés dans l'étiologie d'une hépatite. Nous avons vu plus haut (Chap. II) que le problème était beaucoup plus vaste et qu'on pouvait concevoir des réactions hépatiques sans réactogène.

V. — CLINIQUE

LES ICTÈRES RÉACTIONNELLES

Dans ce chapitre nous étudierons la manifestation la mieux connue des hépatites réactionnelles: l'ictère. Dans l'ensemble, l'ictère réactionnel se présente sous l'aspect clinique d'une jaunisse catarrhale banale. Cependant, il a été possible dernièrement d'établir quelques différences entre les différents ictères réactionnels, même dans le domaine clinique.

En étudiant les ictères survenant au cours de la chimiothérapie antisyphilitique, M. A. TZANCK et ses collaborateurs ont pu s'apercevoir, en effet, que la jaunisse apparaissant au neuvième jour de l'arsenothérapie était assez distincte de celle qui constituait une complication tardive de cette médication. Si l'on tient compte également des différences des facteurs étiologiques, des résultats de l'exploration fonctionnelle de la cellule hépatique et d'autres critères encore, sur lesquels nous reviendrons, on peut encore élargir ce travail d'analyse et assigner aux ictères réactionnels trois cadres schématiques qui se caractérisent chacun par un mécanisme physio-pathologique propre. C'est cette classification qu'ont proposée S. LEWI et R. LEFEBVRE en s'inspirant de la classification générale

des accidents d'intolérance établie par M. A. TZANCK et qu'il nous faut développer ici.

Les accidents de la chimiothérapie, plus spécialement, de l'arsenothérapie peuvent être classés avec profit en 3 classes d'après leur date d'apparition. Aux accidents immédiats, ou accidents d'emblée, survenant aussitôt après la piqure, se traduisant par des phénomènes de choc impressionnants, mais passagers, quoique quelquefois très graves; aux accidents tardifs, survenant en fin de cure ou après la fin de la cure et se caractérisant par une atteinte monoviscérale, on peut opposer des accidents médiats, apparaissant à la manière d'une véritable « maladie secondaire de la chimiothérapie » avec une atteinte polyviscérale.

Ces trois ordres de phénomènes se distinguent par leur mécanisme pathogénique: les premiers se caractérisent par des phénomènes généraux où on peut invoquer un type d'intolérance humorale ou à traduction humorale et où les troubles œdémateux généralisés semblent prédominer; aux seconds correspond un état d'intolérance viscérale ou tissulaire occupant un organe ou un petit nombre de tissus; les derniers, enfin, doivent être considérés comme des manifestations d'intolérance du système nerveux végétatif à cause de la prédominance très nette des troubles vaso-moteurs généralisés.

Intolérance humorale avec phénomènes œdémateux et généraux, intolérance vaso-motrice avec phénomènes congestifs et hémorragiques, intolérance tissulaire, enfin, avec dégénérescence cellulaire, tels sont

les trois cadres que nous envisagerons également pour les accidents d'intolérance en général et pour l'intolérance hépatique, en particulier.

1. *Intolérance humorale.*

Il ne s'agit, certes, ici que d'une interprétation des phénomènes observés et non d'une conception selon laquelle ces accidents seraient nécessairement dus à un conflit antigène-anticorps et toujours transmissible par les épreuves de transmission passive. Mais les phénomènes d'« intolérance humorale » sont des troubles généraux où la manifestation est un « état de choc » plus ou moins évident. Quelquefois cet état de choc, net, existe seul et se traduit par une tendance syncopale, de la pâleur, une chute de la tension artérielle, une modification de la crase sanguine etc. Ces phénomènes de « choc » sont dus à une irritation du système nerveux végétatif, comme l'ont démontré les belles expériences de REILLY consignées dans la thèse de FRIEDMANN. Mais dans d'autres cas l'état de choc, quelque réel, peut être latent et ne se traduire que par des phénomènes secondaires qui l'extériorisent et qui semblent être assez spécifiques pour chaque réactogène. Avec les arsenicaux, par exemple, la traduction est souvent vaso-motrice et se manifeste, selon la défaillance momentanée de tel ou tel territoire sympathique, par une crise nitritoïde typique ou par une crise équivalente viscérale (articulaire, hépatique, cutanée, etc.). C'est cette conception de la crise nitritoïde qu'ont pro-

posée MM. TZANCK et S. LEWL. C'est aussi cette interprétation qu'on peut proposer pour certains accidents sériques, à ceci près, qu'avec le réactogène sérique la traduction clinique du choc est non point une crise nitroïde, mais bien plus souvent une crise œdémateuse, comme l'urticaire et l'œdème de QUINCKE.

2. Intolérance vaso-motrice ou neuro-végétative.

Les réactions de type vaso-moteur s'observent dans des circonstances très variées. Les plus typiques sont celles qui s'observent au neuvième jour de la chimiothérapie. Bien observées autrefois par M. MILIAN qui les a séparées nettement des accidents toxiques, elles ont été considérées par cet auteur comme des manifestations « biotropiques », réveils d'infections latentes à l'occasion de la chimiothérapie. Cette conception apparaît comme erronée à la plupart des auteurs qui considèrent cette classe d'accidents comme des réactions d'intolérance d'un type spécial. Depuis longtemps des raisons cliniques ont fait penser à M. TZANCK qu'il s'agissait là de réactions vaso-motrices. Les expériences récentes de REILLY sur le système neuro-végétatif ont confirmé cette conception qui a été exposée à la séance du 22 juin 1939 de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie.

Les accidents vaso-moteurs du neuvième jour apparaissent à la lumière des travaux exposés à cette séance comme étant généralisés et pouvant occuper tous les organes et tous les tissus. Il est de règle de

voir l'atteinte pluri-viscérale et c'est plus rarement que les accidents paraissent prédominer sur un seul tissu. La symptomatologie est faite le plus souvent d'une évolution fébrile d'un syndrome caractérisé par une angine avec adénopathies, des érythèmes morbilliformes ou scarlatiniformes à tendance congestive et purpurique. Au cours de ce syndrome l'atteinte des viscères est probablement fréquente, mais souvent latente. Ce n'est, fort heureusement, que rarement que le tableau se complète par l'apparition d'une hépato-néphrite, d'une encéphalopathie, d'une agranulocytose, d'une pancréatite hémorragique ou d'une hémorragie digestive. On voit donc la gravité de ces lésions congestives et hémorragiques, lorsqu'elles siègent sur les organes essentiels. Mais dans les cas favorables, toutes ces manifestations, si importantes soient-elles, évoluent en une seule poussée de 3 jours de durée en moyenne et guérissent sans laisser de séquelles.

De telles manifestations vaso-motrices s'apparentent singulièrement à certains phénomènes observés au cours des maladies infectieuses: les rashes du début de certaines fièvres éruptives, le syndrome secondaire des maladies infectieuses, si souvent malin, certaines complications rares et, en apparence inexplicables des maladies infectieuses, comme une agranulocytose, un ictère, une néphrite s'expliquent ainsi aisément, si on invoque la conception d'une réaction individuelle à type vaso-moteur.

Ces phénomènes ne manifestent aucune tendance à récidiver.

3. *Intolérance tissulaire.*

Enfin, un troisième mode d'intolérance est celui qui n'affecte qu'un organe ou un petit nombre d'organes et qui se caractérise par l'atteinte non plus du tissu conjonctif ou du système régulateur, comme précédemment, mais par un trouble profond de la nutrition cellulaire, de la vitalité des parenchymes. A la peau, ce sera l'eczéma, caractérisé par la flétrissure des cellules épidermiques nobles, ou l'érythrodermie qui n'est qu'un eczéma généralisé. Dans les organes, on imagine les désordres que de telles nécroses parenchymateuses peuvent causer.

Mais dans la classification des modes évolutifs de ces troubles tissulaires, M. A. TZANCK va encore plus loin et, avec J. MONTCHARMONT, distingue, pour l'eczéma, tout au moins, 3 classes distinctes :

a) L'idiosyncrasie, sensibilité innée, immuable et permanente, se manifestant vis-à-vis d'un petit nombre de réactogènes, rigoureusement spécifique et sur laquelle aucune thérapeutique n'a prise.

b) La sensibilisation, sensibilité acquise, variable dans le temps et selon le territoire cutané, variable selon les conditions physiologiques (période menstruelle, par ex.), peu spécifique, accessible à la thérapeutique de désensibilisation.

c) Enfin, la diathèse, réaction cutanée eczémateuse sans réactogène connu (eczéma diathésique), souvent améliorée par l'atopie.

Cette classification schématique devra-t-elle être,

appliquée aux réactions d'intolérance hépatique? C'est ce que nous allons envisager maintenant, en consacrant ce chapitre uniquement aux hépatites ictériques.

I. — HÉPATITES ŒDÉMATEUSES.

A première vue, si on considère que l'hépatite œdémateuse est une localisation au niveau du foie d'un processus analogue à celui de l'urticaire, on pourrait s'étonner de voir une hépatite œdémateuse aboutir à un véritable ictère. Le processus urticarien est essentiellement fugace et éphémère, alors que pour donner lieu à un ictère, nous exigeons qu'un trouble hépatique soit relativement intense et prolongé. Il faut donc considérer que la manifestation hépatique des intolérances humorales peut être suffisamment prolongée pour se traduire cliniquement par un ictère.

Nous ne ferons que rappeler les différents signes d'accompagnement qui évoluent concomitamment avec l'ictère de ce genre, ou qui le précèdent. La manifestation la plus caractéristique est certainement l'urticaire. L'association d'urticaire et d'ictère catarrhal est connue depuis longtemps, et M. J. CAROLI cite, à propos de ses propres observations, celles, très anciennes de FRERICHs. Chose curieuse, l'urticaire précède, en général, de longtemps ou de peu l'ictère, mais disparaît au moment où s'installe la jaunisse. MM. J. CAROLI et FERROIR, frappés par ce fait, proposent même les pigments et sels biliaires comme thérapeutique de l'urticaire. Mais on sait que ce traitement n'est pas cons-

tamment efficace. D'ailleurs, ictère et urticaire peuvent parfaitement coexister, comme en témoigne l'observation de l'enfant que nous citons plus loin.

Citons encore, parmi les symptômes d'accompagnement, les troubles digestifs qui ont la même signification que l'urticaire et qui disparaissent aussi avec l'installation de l'ictère; la migraine, qui est, alors, souvent d'une intensité remarquable. Nous ne reviendrons pas sur les facteurs étiologiques de ces hépatites. Rappelons que les réactogènes le plus souvent en cause sont les produits biologiques: sérum, sang ou les substances alimentaires, plus rarement les médicaments.

En dehors de ces considérations d'étiologie particulière et de contexte clinique, l'ictère ne se différencie dans la majorité des cas des autres ictères catarrhaux par aucun stigmate clinique, par aucune anomalie des résultats fournis par les recherches de laboratoire. Mais, dans d'autres cas, ces ictères se font remarquer à un examen attentif par certaines particularités anormales. Sur la foi de certaines données que nous exposerons plus loin, nous avons pu ainsi faire dans le cadre des hépatites œdémateuses, une distinction en deux classes schématiques :

a) Hépatites œdémateuses cellulo-interstitielles.

Dans la plupart des cas, nous l'avons dit, il s'agit d'un ictère où tout atteste l'atteinte du parenchyme hépatique: en particulier, deux symptômes sont à retenir dans ces cas en faveur de la lésion cellulaire: d'une part, l'oligurie très marquée, évoluant plus ou moins

longtemps jusqu'à la crise libératrice; d'autre part, l'épreuve de galactosurie provoquée toujours très troublée, montrant une déficience réelle de la fonction hépatique. Nous verrons plus loin l'action de l'histamine sur cette galactosurie.

Mais retenons ici, que dans le cadre de l'hépatite œdémateuse, l'atteinte œdémateuse porte dans la plupart des cas sur l'élément interstitiel et sur la cellule hépatique elle-même, comme dans le cas de l'intolérance œdémateuse cutanée la manifestation la plus fréquente est l'urticaire qui est également non seulement interstitielle mais aussi cellulaire, comme en témoigne le prurit.

Nous pourrions rappeler ici de nombreuses observations de cas de ce genre. Cela nous paraît inutile, car elles sont toutes calquées les unes sur les autres : ictère banal, avec oligurie et galactosurie troublée, mais précédé d'urticaire ou d'arthralgie.

b) Hépatite œdémateuse interstitielle pure

Par contre, beaucoup plus spéciale, plus rare également, nous apparaît l'éventualité d'une hépatite où l'œdème siège uniquement dans le tissu interstitiel et laisse intactes les cellules nobles. Ce cadre spécial ne semble pas avoir été individualisé jusqu'à présent.

Voici comment nous le concevons : l'œdème hépatique interstitiel pur est à l'hépatite œdémateuse cellulo-interstitielle, ce qu'est l'œdème de QUINCKE à l'urticaire; même relation de fréquence d'abord, l'urticaire

et l'œdème hépatique cellulo-interstitiel étant beaucoup plus fréquents que l'œdème de QUINCKE et l'œdème hépatique pur; même relation de nature, puisque l'œdème de QUINCKE, non prurigineux, peut être considéré comme un œdème interstitiel pur; de même, dans l'hépatite œdémateuse purement interstitielle, deux éléments attestent l'intégrité de la cellule hépatique: la diurèse normale au cours de l'évolution de l'ictère et l'épreuve de galactosurie non troublée; enfin, la similitude va encore plus loin: l'œdème de QUINCKE peut s'accompagner de poussées fugaces d'urticaire dans le voisinage ou à distance; pareillement, une atteinte cellulaire latente peut être démontrée dans l'œdème hépatique interstitiel par l'épreuve de l'histamine que nous étudierons plus loin.

La conception de l'œdème hépatique interstitiel pur se justifie donc entièrement.

Au point de vue physio-pathologique l'ictère est bien particulier dans ce cas. Si, en effet, du point de vue purement nosologique et anatomique il s'agit bien d'hépatite, puisque la lésion inflammatoire siège au foie, au point de vue physio-pathologique l'ictère n'est pas un ictère par hépatite, il n'est pas dû à la dislocation des travées hépatiques, comme c'est le cas pour la plupart des hépatites. C'est un véritable ictère par compression, mais compression bien spéciale, puisqu'elle est diffuse et, surtout, intrahépatique.

Nous avons pu recueillir trois cas d'ictère de ce genre.

Observation I. Ictère grave sérique. (M. J. CAROLI).

L'observation la plus typique est celle de M. J. CAROLI.

A la suite d'une injection de sérum antitétanique, un sujet présente une migraine intense, suivie d'ictère. Mais, l'épreuve de la galactosurie est entièrement normale. L'ictère s'aggravant rapidement, et, le diagnostic d'une compression néoplasique des voies biliaires n'étant pas exclu à cause des antécédents du malade (opéré d'un cancer rectal) on décide l'intervention. Elle montre un foie gris, anictérique et exsangue; l'histologie montre un œdème généralisé, comprimant littéralement les cellules, chassant le sang des vaisseaux et réalisant une véritable ischémie hépatique ayant abouti à des lésions asphyxiques centro-lobulaires (qui expliquent le léger trouble de la galactosurie faite peu avant l'intervention). Ce qui est surtout instructif dans cette observation, c'est que l'intervention, la cholécystostomie et la biopsie hépatique ont guéri cet ictère grave. Il est important aussi d'insister sur la nature du liquide qui s'écoulait par la vésicule: très riche en albumine et en sel, c'est du véritable plasma sanguin dont l'écoulement a libéré le foie et permis la guérison.

Heureusement, les troubles ne sont pas toujours aussi intenses et, par conséquent les données ne peuvent pas toujours être aussi complètes que dans la remarquable observation de M. J. CAROLI.

En voici deux autres:

Observation 2. (J. PARAF, B. KLOTZ et S. LEWI). Hépatite œdémateuse interstitielle.

Il s'agit d'un homme jeune qui présente un ictère d'apparence banale, mais sans oligurie et avec une épreuve de galactosurie provoquée normale à plusieurs reprises. L'é-

preuve à l'histamine la montre nettement troublée. Le malade a guéri en 3 semaines sous l'influence d'un drainage par le tubage duodénal.

Observation 3. (Inédite, due à M. S. LEWIS et F. M. LEVY).

Hépatite œdémateuse interstitielle avec urticaire chez une enfant.

Une enfant de 3 ans atteinte depuis l'âge de 6 mois de poussées récidivantes d'urticaire. L'apparition de l'ictère ne fait pas disparaître l'urticaire. Ictère banal, mais sans oligurie et la galactosurie est entièrement normale. Seule l'épreuve histaminée arrive à la troubler. Guérison.

Qu'il s'agisse d'œdème cellulo-interstitiel ou d'œdème interstitiel pur, le pronostic est, en général, favorable. L'évolution est rapide, en moins de trois semaines la guérison survient dans la majorité des cas. Dans certains cas d'œdème interstitiel pur l'évolution sera hâtée ou provoquée par un drainage hépatique: tubage duodénal répété et, plus rarement, drainage chirurgical, comme dans l'observation de M. CAROLI. Dans tous les cas on pourra tenter une thérapeutique de désensibilisation.

II — HÉPATITES VASO-MOTRICES.

Nous serons beaucoup plus brefs sur les hépatites réactionnelles vaso-motrices. Nous reprendrons ici les descriptions de M. A. TZANCK et de ses collaborateurs. Il s'agit, au neuvième jour de la chimiothérapie, ou à l'occasion d'une maladie infectieuse, d'un ictère qui n'est pas du type catarrhal: il n'est pas précédé de

troubles digestifs, il débute brusquement (« ictère explosif ») mais atteint rarement une grande intensité; il évolue en peu de jours et tue rapidement ou guérit sans séquelles et sans tendance à la récurrence; il est grave uniquement du fait des troubles associés; les troubles associés sont fréquents: rashes divers, adénopathie, troubles sanguins et surtout troubles rénaux; c'est une véritable hépato-néphrite que M. TZANCK et ses élèves comparent à celle de la spirochétose, surtout à la période de rechute.

Une observation particulièrement typique nous a paru digne de retenir l'attention.

Observation 4. (BECKERMANN). Résumée. Ictère atrophique avec rash et hypoleucie.

Un malade atteint de rhumatisme articulaire aigu reçoit une préparation contenant de l'atophan et du strontium. Pendant 5 jours il absorbe 3 gr. 6 d'atophan, soit une dose totale de 18 gr., facilement supportée par tous les malades. Il présente alors, en même temps qu'un exanthème morbilliforme, un ictère et une hypoleucie, tous phénomènes en rapport évident avec une irritation du système autonome.

III — HÉPATITES RÉACTIONNELLES PARENCHYMATEUSES

Contrairement aux hépatites œdémateuses et vasomotrices que nous avons plus haut décrites, les hépatites réactionnelles parenchymateuses évoluent, pour la plupart, d'une manière absolument isolée. Ce n'est que dans certains cas bien particuliers qu'on peut en pré-

ciser la nature réactionnelle par les seuls arguments cliniques; tels sont les cas étudiés par M. TZANCK et ses collaborateurs dans les complications tardives de la chimiothérapie antisyphilitique; telles sont aussi les observations, sans doute très rares, où à l'ictère s'associe une érythrodermie, comme dans les cas de MATSUO et MIZUTA; M. TZANCK, M. CAROLI citent également la possibilité d'une telle association. En voici une observation récente typique:

Observation 5. (S. LEWI et R. LEFEBVRE). Ictère catarrhal avec érythrodermie.

Il s'agissait d'une jeune femme atteinte d'un ictère catarrhal banal en apparence et idiopathique. Quelques jours après le début de la jaunisse est apparue une érythrodermie œdémato-vésiculeuse généralisée et prurigineuse qui a évolué par poussées. Les poussées de la dermatose coïncidaient avec l'accentuation de l'ictère. L'ictère était prolongé. Au bout de deux mois la malade a guéri. La guérison semble avoir été activée par une cure d'autohémothérapie. L'oligurie était très marquée pendant l'évolution de l'ictère et la galactosurie provoquée était très troublée.

Dans ces cas donc où seules les circonstances étiologiques ou des associations morbides permettent de soupçonner un processus d'ictère réactionnel quel est le tableau clinique de la maladie? Il est en tous points celui de l'ictère catarrhal le plus banal: même début par des troubles digestifs, même intensité de l'ictère, même oligurie, même trouble considérable de la galactosurie provoquée, même évolution plus ou moins pro-

.

longée, même pronostic, enfin, favorable dans la grande majorité des cas, mais non toujours, puisqu'on a pu observer un ictère mortel à la suite de l'absorption de très faibles doses d'arsenic. Comme l'ictère catarrhal banal, l'ictère réactionnel peut quelquefois s'aggraver. Et la conclusion s'impose: certains ictères catarrhaux, non pas tous, mais certains ictères catarrhaux sont des ictères par hépatite réactionnelle. La réaction hépatique a touché le parenchyme noble de l'organe, la mort de certaines cellules en a été la conséquence. Les produits de désintégration cellulaires ont pu donner lieu à des îlots de nécrose, aboutir à une dislocation de la travée cellulaire hépatique et réaliser ainsi cette véritable « atrophie jaune aiguë du foie en miniature » qu'est tout ictère catarrhal.

Peut-on dès lors considérer tous les ictères catarrhaux comme des ictères réactionnels? Certains (MARCOU-MUTZNER) n'hésitent pas à l'affirmer et vont même jusqu'à considérer les ictères épidémiques comme des ictères réactionnels. C'est probablement pousser trop loin la conception de l'hépatite réactionnelle et, surtout, généraliser à l'excès et sans preuve valable une notion qui bénéficie de l'actualité. On ne saurait nier que des ictères toxiques peuvent prendre l'aspect de l'ictère catarrhal. On ne saurait nier la possibilité d'ictère de nature certainement infectieuse ou toxique et se traduisant par une symptomatologie d'ictère catarrhal. Les observations de M. J. TROISIER, celles, plus récentes de W. BLOCH sont très démonstratives à cet égard. Pourquoi, alors, ne pas faire, dans le cadre de

l'ictère catarrhal idiopathique une place à chacune de ces pathogénies? Nous verrons plus loin que l'épreuve de galactosurie avec histamine confirme entièrement cette manière de voir.

Peut-on, dans le cadre de l'hépatite réactionnelle parenchymateuse, établir les mêmes distinctions quant au mode évolutif que celles qu'ont faites pour l'eczéma MM. TZANCK et MONTCHARMONT ?

Aucun fait clinique actuellement connu ne plaide en faveur de l'existence d'hépatite idiosyncrasique. A notre connaissance, il n'existe pas d'observation où le même réactogène ait déterminé plusieurs fois dans la vie d'un individu et à chaque fois qu'il est absorbé, une poussée d'hépatite ictérigène. Mais nous verrons que le fait est possible pour les hépatites non ictéri-gènes.

La diathèse eczémateuse peut, selon M. TZANCK et son élève, être la seule anomalie d'une peau, par ailleurs normale. Transposée dans le domaine du foie, la notion d'intolérance diathésique sans réactogène devrait pouvoir se traduire par des troubles hépatiques de très longue durée, apparaissant sans cause sur un foie entièrement normal. Or, si on se borne au seul domaine de l'ictère, cette éventualité ne se produit jamais, puisque, même les ictères catarrhaux prolongés n'atteignent pas, loin de là, la durée d'évolution des eczémas diathésiques. Par contre, nous verrons que la réaction hépatique sans réactogène se produit souvent sur foie lésé. On peut même soulever l'hypothèse que l'eczéma diathésique, évoluant si souvent et si précocement,

cement vers la lichénification, se développe également sur une peau préalablement altérée.

La plupart des ictères catarrhaux réactionnels semblent donc être en rapport avec un processus de sensibilisation: sensibilité acquise, variable, peu spécifique. Mais, si sensibilité exagérée il y a, pourquoi la lésion hépatique ne récidive-t-elle pas à chaque nouvelle absorption de réactogène? M. TZANCK émet, pour expliquer cette particularité, une hypothèse: le foie, grand laboratoire de l'organisme, a pour fonction principale de transformer et neutraliser les aliments, les poisons et toutes les substances nocives. Organe de transformation, c'est aussi un organe d'adaptation et il arrive même à s'adapter à une substance nocive.

Cette hypothèse, très ingénieuse, ne rend pas compte de la totalité des faits: chez certains malades l'ictère peut récidiver; par ailleurs, un foie s'adaptant à des conditions nouvelles devrait pouvoir le faire encore bien mieux sans avoir présenté la réaction violente qu'est l'hépatite ictérigène pendant laquelle les fonctions essentielles de l'organe sont, précisément, inhibées pendant un temps relativement long.

En fait, cette hypothèse peut s'appliquer à certaines observations de désensibilisation spontanée du foie. Tout organe se désensibilise partiellement pour une durée variable à la suite d'une réaction d'intolérance. Le foie ne fait vraisemblablement pas exception à cette règle. Mais la désensibilisation n'est qu'exceptionnellement définitive et il est des cas plus complexes.

N'oublions pas que, comme toute sensibilisation, la sensibilisation hépatique est essentiellement variable dans le temps. De plus, bien souvent l'ictère réactionnel est précédé et quelquefois suivi pendant longtemps de troubles digestifs, de malaises, de pesanteur périodique dans l'hypochondre droit et d'autres petits symptômes en rapport avec des perturbations hépatiques. Dès lors, on peut supposer que les sujets atteints de sensibilisation du foie présentent des troubles d'intensité variable selon le moment. Une petite réaction hépatique, apparue dans une période de sensibilité peu marquée, laisse à sa suite une période de calme, puis tout recommence et on assiste de nouveau et à des reprises multiples des troubles hépatiques. Il faut des circonstances particulièrement malheureuses pour obtenir une réaction violente aboutissant à l'ictère. Mais, en revanche, cette réaction violente laisse après elle, souvent, mais non toujours, un état d'immunité plus ou moins durable et, de toute façon, comme nous le verrons, une capacité réactionnelle virtuelle, révélée par certaines épreuves.

Signalons, enfin, ici que dans bien des cas le foie ne présente aucune tendance à la désensibilisation spontanée, bien au contraire. Il existe, en effet des observations où, à la suite d'une réaction hépatique ictérogène, la sensibilité de l'organe est considérablement accrue. Sous l'influence d'une nouvelle agression de l'agent nocif le foie réagira par une réaction beaucoup plus violente, souvent mortelle. Cette notion a été nettement définie par N. FIESSINGER et décrite sous le nom

de « cataphylaxie hépatique ». Il est vrai que cet auteur ne l'a décrite que pour les hépatites toxiques, mais il nous semble que la même notion s'applique encore plus souvent aux ictères réactionnels. C'est un fait bien connu actuellement que les accidents d'intolérance viscérale sont plus graves que les accidents toxiques. Et on conçoit facilement que, comme cela a lieu dans l'érythrodermie œdémato-vésiculeuse, une première réaction laisse après elle un état de sensibilité d'une intensité extraordinaire, permanente, pouvant durer toute la vie. Et l'on comprend que tout nouveau contact avec le réactogène puisse donner lieu à une réaction beaucoup plus intense que la première, souvent mortelle.

Bien entendu, cette conception est hypothétique et demande à être vérifiée.

VI. — LES HEPATO-NEPHRITES REACTIONNELLES

Nous ne reprendrons pas ici la description des hépatonéphrites réactionnelles auxquelles VAGUE et BOSCH ont consacré un excellent travail. Etudiant le facteur «anaphylactique» dans les hépatonéphrites, ces auteurs décrivent, en réalité, et ils le disent eux-mêmes, toutes les réactions d'intolérance hépato-rénale dans un sens très large. Qu'il suffise de rappeler qu'après avoir démontré l'importance de l'anaphylaxie vraie ou de l'intolérance «à type humoral» dans les hépatonéphrites, ces auteurs consacrent un chapitre spécial aux hépatonéphrites de certaines maladies infectieuses qu'ils considèrent également comme des réactions hépato-rénales.

Il semble indiscutable qu'un processus d'intolérance à type humoral puisse atteindre à la fois le foie et les reins. Par contre, nous ne connaissons pas jusqu'à présent d'exemple d'hépatonéphrite correspondant à une intolérance du type tissulaire. La plupart des observations réunies par VAGUE et BOSCH, surtout celles qui sont citées dans les deux derniers chapitres, évoquent, par leur évolution rapide en peu de jours, par le contexte clinique, un mécanisme neuro-végétatif, sympathique.

Nous citerons ici, à titre d'exemple, et pour montrer les difficultés fréquentes d'interprétation, deux observations inédites d'hépatonéphrite réactionnelle,

Observation 6. (A. ABAZA et S. LEWI). Résumée. Inédite.
Hépatonéphrite du début de la rougeole.

Un enfant de 5 ans présente un syndrome fébrile, une angine rouge; le lendemain apparaissent les premiers signes d'une hépatonéphrite: albuminurie et cylindrurie, urines contenant des pigments biliaires, subictère qui s'accroît dans les jours suivants. Au bout de quelques jours apparaît une éruption de rougeole typique par son aspect, sa topographie et son évolution. Les phénomènes hépatorénaux disparaissent rapidement.

On voit que dans cette observation l'invasion de la rougeole était marquée par une hépatonéphrite qu'on peut considérer comme l'équivalent d'un rash du début de la rougeole, accident individuel, puisqu'il est loin d'être constant chez tous les malades; accident dont les caractères cliniques et évolutifs plaident en faveur d'une brusque perturbation du système nerveux régulateur.

Observation 7. (A. LAFITTE et S. LEWI). Résumée. Inédite.
Hépatonéphrite post transfusionnelle.

Un homme de 26 ans, marchand forain, est atteint d'un syndrome septicémique très sévère évoluant depuis plus de quinze jours. Aucun signe de localisation, en dehors d'une éruption en cocarde. Hémocultures et inoculations négatives. L'état général étant très mauvais et en désespoir de cause, on tente une transfusion sanguine (donneur universel) en vue de déterminer un choc. Au bout de quelques minutes un choc d'une intensité remarquable apparaît: frisson violent pendant deux heures, sueurs profuses, perte de connaissance, chute impressionnante de la tension artérielle, état de mort imminente,

La température qui depuis 15 jours est à 40°, atteint et dépasse 41°. Un traitement tonicardiaque, des hormones cortico-surrénales rétablissent la situation et dès lors le malade peut être considéré comme guéri. Son faciès a changé et est celui d'un malade qui se défend. La température est le lendemain à 36°8, puis remonte passagèrement dans les jours qui suivent en même temps qu'apparaissent les signes d'une hépato-néphrite: albuminurie et cylindrurie, azotémie élevée et beaucoup plus élevée que ne le suppose la lésion rénale (1 gr. 25) ce qui implique une atteinte hépatique dont témoigne aussi un ictère léger, mais indiscutable. En quelques jours l'hépatonéphrite guérit, l'urée sanguine revient à la normale, la fièvre tombe. Le malade est guéri.

On conçoit les difficultés d'interprétation d'une telle hépato-néphrite. Est-elle infectieuse? Est-elle due aux médicaments que le malade a absorbés (sulfamides, en particulier)? Nous ne le croyons pas, car les phénomènes hépato-rénaux ont fait leur apparition immédiatement après le choc transfusionnel. Est-ce alors une réaction due au sang ou, au contraire, le sang n'a-t-il agi qu'indirectement, en provoquant un « choc ».

On sait que l'école de REILLY, notamment RIVALIER, PHAM et DECOURT, considère l'état de choc comme un état d'excitation générale du système neuro-végétatif, et on comprend qu'on puisse quelquefois assister à une participation hépato-rénale cliniquement manifeste.

Cette observation est assez superposable à celle, également très impressionnante, de MM. BODIN, BERTHAUX et BEYRAND,

VII. — DIAGNOSTIC

TECHNIQUE ET RÉSULTATS DE L'ÉPREUVE DE GALACTOSURIE PROVOQUÉE APRÈS HISTAMINE.

Nous ne pouvons insister ici sur tous les problèmes de diagnostic différentiel que posent les hépatites réactionnelles et elles en posent. Nous rappellerons seulement que souvent ce diagnostic ne pourra être fait que par exclusion, lorsqu'on aura éliminé toutes les autres causes d'hépatite.

Mais le point important du diagnostic des intolérances hépatiques serait de pouvoir démontrer à l'aide d'un test précis la nature réactionnelle du processus et mettre en évidence le réactogène en cause.

Disons d'emblée que tous les efforts en vue de déterminer dans tous les cas le réactogène responsable de l'hépatite ont jusqu'à présent échoué. Nous avons vu qu'il y avait peu à attendre de la pratique des tests cutanés. Un test négatif n'a pas de valeur, puisqu'il y a souvent un effet de sensibilité dissociée. Un test positif a une certaine valeur, mais il est difficile de démontrer que c'est bien le réactogène soupçonné qui est en cause.

Il est cependant possible, dans certains cas, d'obtenir des résultats, sinon certainement démonstratifs,

tout au moins encourageants, telle l'observation suivante:

Observation 8. (S. LEWI et R. LEFEBVRE). Ictère *catarrhal* avec urticaire. Sensibilité au blanc d'œuf.

Une jeune femme subit une série d'injections d'un produit à base de lécithines d'œuf. Elle est atteinte peu après d'arthralgies, d'urticaire, puis d'ictère catarrhal. Les épreuves cutanées sont positives pour l'albumine d'œuf.

Quant aux épreuves des régimes établis empiriquement pour l'exclusion de certains aliments suspects, outre qu'elles ne peuvent avoir d'effet que dans les cas où l'introduction du réactogène se fait par voie digestive, elles ont l'inconvénient d'être de réalisation délicate et fournissent peu de renseignements.

Force est donc de se limiter non pas à la recherche précise d'un réactogène, mais de chercher une épreuve générale, une épreuve standard, qui permette de discriminer ce qui, dans une hépatite, revient à l'intolérance.

Inspirés par les intéressantes observations faites par MM. TZANCK, SIDI et Mlle DOBKOVITCH sur la réactivation des tests cutanés d'intolérance par l'histamine, MM. PARAF, B. KLOTZ et S. LEWI ont cherché à réactiver, de même, les processus d'intolérance hépatique par une injection préalable d'histamine. De là est née l'épreuve de galactosurie provoquée faite sans et avec histamine.

La technique est très simple et consiste à faire

deux jours de suite une épreuve de galactosurie provoquée avec cette seule différence que, le deuxième jour, on fait en même temps que l'absorption de galactose une injection de 0 gr. 001 d'histamine. La détermination de l'élimination était faite selon la technique de MM. FIESSINGER, ALBOT et DIERYCK, mais on tenait compte aussi de l'élimination absolue.

Dans ce chapitre nous donnerons seulement quelques résultats obtenus par cette épreuve. Dans le chapitre suivant nous essayerons de l'interpréter et d'en dégager les enseignements.

Signalons d'abord que chez les sujets normaux l'injection d'histamine ne modifie en rien l'élimination urinaire du galactose. Il en est de même de malades qui sont atteints d'affections diverses.

Parmi les hépatiques non ictériques, on a étudié surtout les cirrhotiques. Les cirrhotiques stabilisés éliminent le galactose comme les sujets normaux et l'histamine ne modifie pas cette épreuve. Par contre, les cirrhotiques en période de poussée, ictéro-ascitique ou autre, ont une épreuve troublée et elle l'est encore davantage par l'histamine.

Les ictériques font l'objet d'études nombreuses.

Au cours des ictères par compressions néoplasiques on trouve des épreuves de galactosurie normale et non modifiées par l'histamine. Il en est de même dans la spirochétose ictérogène.

Dans plusieurs cas d'ictère par obstruction calculieuse avec hépatite satellite l'épreuve était troublée, mais non modifiée par l'histamine.

Les résultats les plus impressionnants sont fournis par l'exploration des malades atteints d'ictère catarrhal.

Dans tous les cas d'ictère catarrhal où de par la seule clinique (association d'urticaire) un processus réactionnel fut soupçonné, l'épreuve donna des résultats intéressants. Lorsque la galactosurie est troublée, elle le devient encore davantage par injection d'histamine. Lorsque la galactosurie est normale (obs. 2 et 3), seule l'injection d'histamine arrive à la troubler.

Des ictères catarrhaux idiopathiques réagissent différemment à l'épreuve. Certains réagissent par une augmentation considérable de l'élimination du galactose après l'injection d'histamine, d'autres ne subissent aucun effet.

Enfin, la même épreuve appliquée à des malades qui ont eu dans le passé un ictère catarrhal a donné des résultats surprenants: ces sujets, tous guéris, présentent une épreuve de galactosurie provoquée normale. Mais l'injection d'histamine trouble cette épreuve chez quelques-uns de ces malades, notamment chez ceux dont l'ictère était accompagné d'urticaire.

Nous verrons plus loin la signification de ces faits. Notons seulement ici que pour tenir compte de l'aggravation de la galactosurie il faut que l'élimination de ce sucre ait augmenté dans de notables proportions. Une différence de quelques dizaines de centigrammes de galactose ou de quelques unités, en ce qui concerne les concentrations, ne serait pas significative.

D'autre part, pour pouvoir comparer les épreuves

de galactosurie faites avec et sans histamine, il faut que les chiffres de diurèses fractionnées soient également comparables.

Voici quelques exemples de l'élimination de galactose dans le premier échantillon (en 2 heures):

	Sans histamine			Avec histamine		
	Vol. —	Conc. —	El. Abs. —	Vol. —	Conc. —	El. Abs. —
Crot... hépatite œdémateuse pure.	250 cm ³	6,47 ⁰ / ₁₀₀	1 gr. 61	200 cm ³	14,8 ⁰ / ₁₀₀	2 gr. 95
Duh... hépatite œdémateuse cellulo- interstitielle.	90 cm ³	12,48 ⁰ / ₁₀₀	1 gr. 12	95 cm ³	22,50 ⁰ / ₁₀₀	2 gr. 15
Chen... hépatite œdémateuse cellulo- interstitielle guérie depuis 6 mois.	350 cm ³	traces	traces	245 cm ³	11,55 ⁰ / ₁₀₀	2 gr. 89

VIII. — LES ENSEIGNEMENTS DE L'ÉPREUVE DE LA GALACTOSURIE PROVOQUÉE AVEC HISTAMINE.

Nous avons vu quelles étaient les raisons qui ont incité MM. PARAF, B. KLOTZ et S. LEWI à étudier, pour le diagnostic des hépatites réactionnelles, l'épreuve de l'histamine. Ils l'ont fait en partant de l'idée de la réalité des processus d'intolérance hépatique. Tout naturellement, l'emploi de l'histamine, dont on sait actuellement le rôle dans les phénomènes réactionnels, devait être utilisé.

Ils l'ont fait indépendamment des travaux antérieurs d'EPPINGER qui a été amené à employer l'épreuve de l'histamine dans un tout autre sens. Les résultats d'EPPINGER et ceux de MM. PARAF, B. KLOTZ et S. LEWI sont superposables, ce qui leur donne toute leur valeur; mais l'interprétation est différente.

Le moment est venu d'exposer brièvement la théorie d'EPPINGER et d'en faire la critique.

EPPINGER part de la notion d'« inflammation séreuse » décrite par ROESSLE et lui reconnaît un rôle important dans différentes affections, notamment dans l'ictère catarrhal. L'ictère catarrhal serait dû à une hépatite séreuse qui, à la faveur d'un œdème lymphatique distendant les espaces de DISSE, entraînerait un

ictère. Cette hépatite séreuse serait de nature toxique et le poison, contenu souvent dans les aliments responsables des « intoxications alimentaires » serait caractérisé par ses doubles liaisons. Expérimentalement, on peut reproduire cette inflammation séreuse, chez le chien, par l'administration de formiate l'alyle ou d'histamine. EPPINGER s'attendait donc, à ce que l'injection d'histamine chez l'homme produisît une hépatite séreuse en miniature, décelable seulement par l'épreuve de galactosurie provoquée. Mais l'expérience lui a montré que les sujets normaux et même les sujets atteints d'ictère par compression des voies biliaires ne réagissaient pas à l'épreuve dans le sens prévu. Seuls, les porteurs d'ictère catarrhal, et encore, *pas tous*, ont répondu favorablement à l'épreuve.

Cette théorie mérite quelques critiques. Disons d'abord que, même dans le domaine histologique, G. MOTTURA n'a point pu confirmer les constatations d'EPPINGER. Mais bien d'autres objections doivent encore être soulevées. En effet, si l'hépatite séreuse est un phénomène toxique, on ne comprend pas pourquoi l'injection d'histamine ne le provoque pas chez les sujets normaux et surtout chez les ictériques dont le foie déjà fragilisé, devrait être plus sensible à l'agression toxique. On ne comprend surtout pas, pourquoi il y a des exceptions parmi les malades même atteints d'ictère catarrhal et EPPINGER n'explique pas ce point paradoxal.

Si, d'autre part, comme le pensent ROESSLE et EPPINGER, la cirrhose est l'aboutissant de plusieurs pous-

sées d'hépatite séreuse, on s'attend à une épreuve à l'histamine positive chez les cirrhotiques. EPPINGER n'a pas entrepris cette étude, mais nous avons vu plus haut que les faits viennent à l'encontre de cette conception.

On ne peut donc admettre en aucune façon la conception d'EPPINGER selon laquelle l'ictère catarrhal serait une hépatite toxique. EPPINGER est parti de la notion d'inflammation séreuse et a abouti à une conception purement anatomique qui, comme le remarque justement FAHR, est aux confins de la notion d'inflammation ou même sort de son cadre. Il a voulu faire de l'épreuve à l'histamine une épreuve lésionnelle. Il n'y est pas arrivé et dans un travail tout récent sur l'ictère catarrhal il ne parle plus du tout de son épreuve (juillet 1939).

Par contre, l'épreuve à l'histamine prend toute la signification lorsqu'on part de la notion d'hépatite réactionnelle, notion pathogénique où l'inflammation tient le rôle dominant. A l'histamine on demande alors d'être non pas une épreuve lésionnelle, mais bien une épreuve réactionnelle. Insistons sur le fait que c'est une exploration individuelle et qu'elle ne peut pas, qu'elle ne doit pas répondre de la même façon dans tous les cas. On comprend ainsi, pourquoi elle est négative chez le sujet normal, chez les cancéreux (du pancréas) et pourquoi elle ne répond pas de la même façon chez tous les ictériques catarrhaux.

Un mot maintenant sur la nature même de cette épreuve. Signalons son caractère tout-à-fait particulier qui nécessite l'association et la comparaison entre deux

épreuves: une épreuve collective, fonctionnelle, propre à l'organe qu'on explore: la galactosurie provoquée; et une épreuve strictement individuelle, réactionnelle, propre au processus pathogénique qu'on désire rechercher: l'injection d'histamine.

Signalons aussi que cette épreuve s'applique moins à l'étude des ictères qu'à celle du fonctionnement et des anomalies de la cellule hépatique: elle ne vise pas à connaître le degré de perturbation de l'architecture hépatique, responsable de l'ictère (pour cela, le dosage des pigments et sels biliaires avant et après histamine serait plus utile), mais bien à saisir la participation cellulaire au processus réactionnel, d'où son intérêt également en dehors des ictères.

Ceci dit, voyons quels sont les enseignements de cette épreuve. Nous ne reviendrons pas sur les résultats fournis par cette épreuve et que nous avons relatés plus haut. Nous en retiendrons ici seulement la signification.

a) APPLICATION A L'ÉTUDE DE L'ICTÈRE CATARRHAL

Appliquée à l'étude de l'ictère catarrhal l'épreuve à l'histamine s'est montrée très féconde. Cependant, cette étude devra être poursuivie, car on n'a pas pu examiner à ce point de vue d'ictères d'origine vasomotrice. D'ores et déjà, cependant, on peut dire que l'épreuve à l'histamine peut être considérée comme le test cherché pour l'analyse pathogénique des ictères catarrhaux. Dans l'ensemble, *un ictère catarrhal dont*

la galactosurie n'est pas modifiée dans le sens d'une aggravation par une injection d'histamine, n'est pas un ictère réactionnel.

Tel est le résultat global de l'épreuve histaminée. Mais avant de clore ce chapitre, rappelons que l'histamine exagère l'élimination du galactose dans l'œdème cellulo-interstitiel et dans l'œdème interstitiel pur (obs. 2 et 3). L'œdème interstitiel pur, avec épreuve de galactosurie normale, s'accompagne donc d'une atteinte cellulaire latente, que seule l'histamine peut révéler. Voilà une notion qui nous paraît importante.

b) APPLICATION A L'ÉTUDE DES CIRRHOSSES.

Chez des cirrhotiques stabilisés, où le processus scléreux est bien toléré ou dans l'intervalle des poussées, l'épreuve de l'élimination du galactose est normale et nous avons vu qu'elle n'était point troublée par une injection d'histamine. Par contre, chez les cirrhotiques en poussée aiguë, se traduisant par des signes de grande insuffisance hépatique, quelquefois des phénomènes ictéro-ascitiques, les résultats sont tous autres. M. N. FIESSINGER a depuis longtemps insisté sur ces poussées d'hépatite parenchymateuse émaillant le cours d'une cirrhose, et a montré que pendant ces périodes aiguës l'épreuve de la galactosurie provoquée était nettement mauvaise. Dans ces cas nous avons pu vérifier que l'injection d'histamine trouble encore davantage l'élimination du sucre, comme s'il s'agissait d'une véritable hépatite réactionnelle. Il n'y a pour-

tant, à l'origine de ces poussées, aucun réactogène connu. On peut envisager que ces phénomènes d'hépatite parenchymateuse représentent une réaction de l'organe à la sclérose qui l'envahit et que cette réaction « de défense » se fait à la manière d'une véritable intolérance hépatique, comme en témoigne l'épreuve histaminée; puis, comme dans tous les phénomènes d'intolérance, la réaction a épuisé l'organe et tout rentre dans le calme. Il n'est pas indifférent, du point de vue de la pathologie générale, de souligner cette particularité, cette capacité du foie de « réagir sans réactogène ». Elle montre que l'organisme ne dispose, pour ses « réactions vitales de défense » que de possibilités stéréotypées, qu'il s'agisse de défense contre un agent nocif extérieur ou contre un trouble intrinsèque.

Ainsi, on peut opposer ces faits aux conceptions de l'école allemande (ROSSLE, EPPINGER) selon laquelle la cirrhose hépatique serait l'aboutissant de plusieurs épisodes d'inflammation séreuse. On peut, au contraire, considérer qu'ils plaident en faveur de l'opinion de l'école française (FIESSINGER) qui admet que les poussées d'hépatite parenchymateuse sont consécutives à la cirrhose.

c) APPLICATION AUX PETITS TROUBLES HÉPATO-VÉSICULAIRES

Rappelons ici que les malades guéris d'une hépatite réactionnelle ictérigène peuvent, longtemps après la guérison complète, attestée par une épreuve de galactosurie normale, conserver une anomalie de leur

cellule hépatique qui reste intolérante. Cette anomalie est latente et seule l'épreuve à l'histamine peut la mettre en évidence.

Voici donc des sujets en tous points normaux et qui n'en sont pas moins exposés à présenter, d'un jour à l'autre, un accident hépatique plus ou moins intense.

Plus ou moins intense, mais dont l'hépatite ictérique à grand fracas présente le maximum, et se réalise rarement. Bien plus souvent les troubles hépatiques resteront plus discrets et ne se traduiront que par des troubles banaux.

Ce raisonnement devait conduire tout naturellement à l'exploration systématique de ces « petits hépatiques » par l'épreuve nouvelle. Nous ne pouvons encore rapporter ici de nombreux résultats, mais les premières recherches ont été très encourageantes. Elles peuvent contribuer à préciser plus facilement le diagnostic de ces petits troubles chroniques et sans gravité qui n'en constituent pas moins une réelle gêne pour ces malades. On connaît bien ces sujets qui se plaignent, par périodes, de douleur et de tuméfaction dans l'hypochondre droit, avec irradiations diverses, d'un état saburral du tube digestif, de céphalée, d'un teint quelquefois subictérique. On met ces troubles sur le compte d'une lithiase et, bien que les radiographies soient négatives, on soumet ces malades à des régimes draconiens qui n'amènent aucune amélioration, car ces malades supportent souvent les aliments nuisibles aux lithiasiques, alors qu'ils ne tolèrent pas quelque aliment anodin, mais difficile à déterminer. Dans d'autres cas,

on parle d'insuffisance hépatique, de cholémie familiale et l'on donne pour preuve de cette déficience du foie la fréquence des phénomènes urticariens chez ces malades.

En réalité, le foie n'est pas déficient dans ces cas, mais intolérant et les poussées de mieux-être et d'aggravation s'expliquent par le jeu normal de tous les processus de sensibilisation ou à une réaction intense succède une période de désensibilisation.

De nombreux auteurs ont déjà insisté sur le facteur de sensibilisation dans ces troubles (GLENARD et VINCHOU, PARTURIER, FEDOR et KUNOS, etc.).

Il nous semble que l'épreuve de galactosurie avec histamine pourra constituer un test de diagnostic précis pour ces malades.

IX. — CONCLUSIONS

1. — Le foie, comme tous les autres organes, peut être le siège d'une réaction d'intolérance.

2. — Parmi les tacteurs qui sont capables de déclencher cette réaction hépatique il faut citer avant tout les produits biologiques (sérum, vaccins, certains aliments) et chimiques (atophan, arsenic, sulfamides).

3. — La manifestation la plus typique de l'hépatite réactionnelle est l'ictère, mais il est des hépatites non ictérogènes.

4. — Les hépatites réactionnelles peuvent être divisées schématiquement en :

 hépatites oedémateuses (cellulo-interstitielles ou interstitielles pures),

 hépatites vaso-motrices,

 hépatites parenchymateuses.

5. — L'épreuve de la galactosurie montre chez ces malades une accentuation de l'élimination de ce sucre après une injection d'histamine.

6. — L'épreuve de la galactosurie après injection d'histamine a permis une analyse pathogénique inté-

ressante de l'ictère catarrhal, des poussées d'hépatite parenchymateuse des cirrhotiques et des petits troubles hépato-vésiculaires chroniques.

Vu: *Le Doyen*

Vu: *Le Président de la Thèse*

TIFFENEAU

L. TANON

Vu et permis d'imprimer:

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. ROUSSY

X. — BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI P. — Ictères infectieux d'origine septicémique. Th. Paris 1910.
- BARRON M. — Cinchophen poisoning. Report of a case of severe allergic reaction. JAMA. 82, 1924, 2010.
- BECKERMANN. — Akute gelbe Leberatrophie nach Atophanpraeparaten. Munch. med. W. 1937, p. 414.
- BLOCH W. Ueber epidemisches Auftreten des Icterus catarrhalis. Schw. med. W. 1939, p. 445.
- BOIDIN, BERTHAUX et BEYRAUD. — Choc dramatique après transfusion. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 24-10-1919.
- BOSCH. — Contribution à l'étude du phénomène anaphylactique dans la pathogénie des hépato-néphrites aiguës. Th. Marseille, 1937.
- BROCARD H. — Physio-pathologie de l'innervation hépatique. Les hépatites expérimentales d'origine sympathique. Th. Paris 1937.
- BRULE, Jean COTTET et HAMBURGER. — Presse Méd. 3-XI-1934.
- BRULE, Jean COTTET et A. NETTER. — SMH Paris, 1-3-1935.
- CAIN et Mlle BARNAUD. — Sur un cas de mort après transfusion. SMH Paris, 18-V-1932.
- CAROLI J. — La migraine préictérique. SMHP, 28-1-1938, p. 204.
- Intolérance et ictère catarrhal. Ann. de Méd. T. 43, p. 344.
- Ictère grave sérique. Atrophie grise aiguë du foie. Biopsie hépatique. Cholécystostomie. Guérison. SMHP 28-1-1938, p. 191.

- CAROLI J. et FERROIR J. — L'urticaire et l'ictère catarrhal. SMHP 29-III- 1935, p. 604.
- CARRIE. — Les syndromes ictériques. Paris, Doin 1930.
- CHABROL E. — Les ictères. Paris, Masson 1933.
- CHABROL E. et B. KLOTZ. — SMHP 1935.
- CONTE M. — Les affinités de la toxine streptococcique pour le système neuro-végétatif. Th. Paris 1937.
- CORRELLI. — A propos d'une thérapie de désensibilisation dans l'ictère catarrhal considéré comme hépatite allergique. Il Policlinico (Sect. Prat.) 19-VI-1939, p. 1131.
- EIMER. — Fortschr. Ther. 1932, p. 556.
- EISELBERG — (K.v.) Kl. W. 1933, 1174.
- ENDERS. — Beitr. path. Anat. LXXVI, 1927.
- EPPINGER H. — Die seröse Entzündung. Vienne 1935.
- EPPINGER H. J. FALTITSCHKE, H. KAUNITZ et H. POPPER. — Ueber seroese Entzündung. Kl. W. 4-8-1934, p. 1105 et 11-8-1934, p. 1137.
- FAHR Th. — Ueber die seroösen Entzündungen. D. m. W. 27-XI-1936, p. 1945.
- FERRABOUC L. et JUDE A. — Urticaire, œdème de Quincke, arthralgies et ictère. SMHP 12-IV-1935, p. 727.
- FIESSINGER N. — J. des Prat. 15-XI-1930, p. 738.
- FIESSINGER N. et ALBOT G. — SMHP 24-I-1930.
- FLANDIN Ch. et P. VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie sérique ictérigène. SMHP 8-VII-1921, p. 1072.
- FLEISCHMANN. — Ther. der Geg. 1931, p. 174.
- FODOR E. et KUNOS. — St. Arch. f. Verdkrh. 51, 347, 1932 et Therapie (Budapest) 1931, 3.
- FORNET W. — Kl. W. 1934, 773.
- FRIEDMANN E. — Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. Th. Paris, 1936.
- GERTLER W. — Derm. Woch. 106, 25-VI-1938, 725.
- GLENARD R. et VINCHON J. — Presse Méd. 27-III-1929.
- GRAHAM, COLE, COPHER et MOORE. — Diseases of the Gall bladder and bile ducts. Lea et fibiger 1928.

- HABS. — Zur Frage des Atophanleberschadens. D. m. W. 1935, p. 173.
- HARVIER et ANTONELLI. — Paris Méd. 19-V-1934.
- HEINEMANN. — Beitr. path. Anat. XCVIII, 1937 et XCIX, 1937.
- ITOH C. — Tr. Soc. path. jap. 27, 1937, p. 363.
- KELLING. — Boas Arch. 30, 1922.
- KESCHNER et KLEMPERER. — Arch. of Path. XXII, 1936.
- KIRCH A. — Ein Fall von akuter Leberatrophy und Dermatitis nach Salvarsan. W. kl. W. 1924, p. 781.
- KLOTZ B. — Les ictères par cholédocyte. Th Paris, 1935.
- KOHNE G. — Leberschädigung nach Atophanpraeparaten. Kl. W. 18-VI-1938, 887.
- LADET (Mlle M.) — Le syndrome malin. Th. Paris, 1937.
- LEWI S. et LEFEBVRE R. — Nouvelles observations d'hépatite réactionnelle. (Essai de classement des hépatites d'intolérance). Le Progrès Méd. 1-VII-1937, p. 941.
- LOEPER et SOULIE. — Nutrition, t. VII, p. 271.
- MARCHIAFAVA E. — L'ittero letale « ex emotione ». Il Policlino (Sez. prat.) 30-XI-1931, t. 38, p. 1771.
- MARCOU-MUTZNER. — Essai pathogénique sur l'ictère catarrhal et autres et autres jaunisses. Presse Med. 26-IX-1925, p. 1286.
- MATSUO et MIZUTA. — Cholédocyte membraneuse. Acta scholae medicinalis universitatis imperialis in Kioto, V. VIII, f. I, p. 87.
- MAURIAC. — Les endosymphathoses. Presse Méd. 8-IX-1937.
- MAY E. — Les endosymphathoses. Congrès de Méd. 1936.
- MIGOUNOV B. I. — Acta rheum. 9, VIII-1937, p. 2.
- MOLINE R. — Les accidents rénaux de la transfusion sanguine. Th. Paris 1935.
- MONDON H. et PROVOST Ch. — Syndrome confusionnel au cours d'un ictère catarrhal (rôle des polypeptides) SMHP, 20-V-1938, p. 885.
- MOTTURA G. — Osservazioni sull'edema del fegato nell'it-

tero catarrale e in altre condizioni morbose. Min. Med. 2, 26-VIII-1937, 203.

— Il significato dell'edema del fegato in rapporto alla dottrina dell'inflamzione serosa. Giorn. d. r. Acc. di med. di Torino, (parte sec), 100, 1V-VI-1937, p. 81.

— L'evoluzione fibrosa degli edemi con particolare riguardo alla patogenesi della sclerosi epatiche, ibid, p. 94.

NEGREANU A. — Les intolérances rénales. Th. Paris, 1938.

ODARD et JEAN. — Réaction hépatique au cours de la maladie sérique. SMHP. 7-IV-1922, p. 580.

PALAZZOLI et BOVET. — Presse Méd. 1938, n. 6 et Paris Méd. 1938.

PARAF J., KLOTZ B. et LEWI S. — Etude sur l'ictère catarrhoa. L'épreuve de galactosurie provoquée avec injection d'histamine. SMHP, 30-VI-1939.

PARTURIER. — Presse Méd. 32, 849, 1924 et Traitement des syndromes hépato-biliaires. Paris, 1931.

PASCUAL O. et RAMOS M. — Med. Ibera. 7-XI-1931.

PAUL B. et ROTH S. — Z. Immunt. 74, 270, 1932.

PAUL B. et P.V. VEGH. — Kl. W. 1935, 503.

QUICK A.J. — The probable allergic nature of cincophen poisoning. With special reference to the Arthusphenomenon and with precautions to be followed in cincophen administration. Am. J. of med. Sc. 187, 1934, p. 115.

REICHLE. — Arch. int. Med. 49, 1932, 215.

REILLY, RIVALIER, COMPAGNON et LAPLANE. — Sur la pathogénie de la dothientérie: la fièvre typhoïde expérimentale. Ann. de Méd., n. 2, 3 et 4, 1935.

REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM, FRIEDMANN et DU BUTT. — Le rôle de l'inflammation hyperergique et l'intervention du système neuro-végétatif dans le mécanisme des réactions d'hypersensibilité. Ann. de Méd., 1935, p. 120.

RICHTET fils et COUDER R. — Presse Méd. 1932, 925.

- RIVALIER, PHAM et DECOURT. — Les germes de sortie. Rev. d'Imm. 1937.
- ROBINSON S.S. — Arch. Derm. and Syph. 37, VI-1938, 1031.
- ROESSLE R. — Über Grenzformen der Entzündung und über die serösen Organentzündungen im Besonderen. Kl. W. 1-VI-1935, p. 769.
- Hdb. d. spez. pat. An. u. Hist., v. I, 1930, et Kl. W., XIV, 1935.
- SAPHIRSTEIN H. — Urol. et Cut. Rev. 42, II-1938, p. 101.
- SCHLEIMER. — W. m. W. 1933, n. 20.
- SCHMENGLER F.E. et FERENBACH. — Zur frage der allergischen Entstehung von Hepatopathien. Kl. W. 11-II-1939, p. 198.
- SCULLY F.J. — Idiosyncrasy to Cincophen, JAMA, 82, 1924 623.
- SHORT et BAUER. — Ann. int. Med. 6, 1933, 1449.
- SIDI E. — Contribution à l'étude des accidents de la chimiothérapie. Th. Paris, 1932.
- SINGER G. VERH. — D. G. f. Verd. u. Stoffw. Krkh. 3 Tag, 1922, Arch. Verdkrkh. 42, 322, 1928.
- TROISIER. — J. Ann. de Méd. T. 43, mai 1938.
- TZANCK A., LAYANI et NEGREANU. — Les ictères « médiats » de la chimiothérapie. SMHP, 19-VI-1936, p. 1068.
- TZANCK et NEGREANU. — L'ictère catarrhal de la chimiothérapie. Bull. gén. de Thér. 1936, n. 3.
- TZANCK et NEGREANU. — L'ictère catarrhal de la chimiothérapie. Bull. gén. de Thér. 1936, n. 3.
- TZANCK, A. BENSAUDE et CACHIN. — Hépatites syphilitiques et hépatites médicamenteuses. SMHP, 18-I-1935, p. 108.
- Les ictères de la chimiothérapie antisyphilitique. Presse Méd. 28-VIII-1935, p. 1345.
- TZANCK et CACHIN. — L'ictère grave de la syphilis précoce. SMHP, 1-II-1935, p. 177.
- TZANCK, CACHIN et BOYER. — Les ictères de la chimiothérapie. Analyse pathogénique. SMHP, 15-II-1935, p. 242

- TZANCK. — Caractères propres à l'intolérance hépatique. SMHP, 15-II-1935, p. 250.
- Complications viscérales de la chimiothérapie. Importance de la dermatologie pour leur interprétation, SMHP, 18-I-1935, p. 107.
- TZANCK, SIDI et Mlle DOBKEVITCH. — Soc. Fr. Derm. Syph. 10-III-1938, p. 401 et juin 1939.
- TZANCK et S. LEWI. — Le rôle du grand sympathique dans les accidents de l'arsenothérapie. Ibid., 22 juin 1939.
- UNGAR. — Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques, transmission neuro-hormonale histaminergique. J. de Physiol. t. XXXIV, mars 1936.
- URBACH E. — Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten. Vienne. 1935.
- VAGUE J. — Les hépatonéphrites, Masson.
- VILLA et CORELLI. — L'hépatite allergique. Il Policl. (Sect. Pr.) 17-VII-1939, p. 1295.
- WEBER H. — Med. Welt. 12, 5-III-1938, p. 329.
- WISCH. — Ikterus bei Scharlach. Munch. med. W. 26-V-1939, p. 808.

